

НЕВРОЛОГИЯ. ПСИХИАТРИЯ. НАРКОЛОГИЯ

УДК 616.831

*Н. А. Овсянникова, А. Л. Арьев, Н. М. Жулев***ЦЕРЕБРОВАСКУЛЯРНЫЕ ЗАБОЛЕВАНИЯ И КОМОРБИДНЫЕ СОСТОЯНИЯ — НОВОЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЕ ПРОБЛЕМЫ**

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования»

Цереброваскулярные заболевания являются одной из самых социально значимых проблем современности. Ежегодно в мире около 15 млн человек переносят нефатальный инсульт, из них около 5 млн умирает [1, 2]. По статистическим данным в СПб инсульт ежедневно развивается у 50–60 человек. Заболеваемость острыми нарушениями мозгового кровообращения в РФ составляет по данным НАБИ — 3,48 на 1000 чел в год, а смертность — 1,17 на 1000 чел. в год. В экономически развитых странах смертность от сосудистых заболеваний головного мозга стоит на третьем месте после заболеваний сердца и онкологических заболеваний и составляет от 12 до 16% общей смертности. ВОЗ прогнозирует в ближайшее время дальнейший рост числа цереброваскулярных заболеваний, что связано с накоплением в популяции таких факторов риска как артериальная гипертензия, атеросклероз, сахарный диабет, ожирение. Также большое значение придается демографическим процессам, происходящим в мире. В последние десятилетия в мире отмечается отчетливая тенденция к увеличению численности населения пожилого и старческого возраста. По прогнозам ВОЗ к 2050 году численность населения России составит 111 млн человек, в том числе 38 млн человек пожилого и старческого возраста. С другой стороны, эпидемиологические исследования указывают также на омоложение цереброваскулярной патологии [1].

На настоящем этапе развития медицины наиболее важными задачами здравоохранения является проведение первичной и вторичной профилактики заболеваний. Она должна предусматривать несколько аспектов [3]:

- Патофизиологический подход на основе общности механизмов при различных нозологических формах заболевания;
- Выделение факторов риска на основании популяционных и рандомизированных исследований;
- Стратификацию факторов риска возникновения и прогрессирования заболеваний;
- Мероприятия по ликвидации или коррекции факторов риска.

Важной и достаточно сложной задачей врача любой специальности является адекватное ведение пациентов с коморбидной патологией. Большинство пациентов, особенно пожилого и старческого возраста имеют сочетанную патологию: поражение головного мозга, сердечно-сосудистой системы и почек, а также полный и неполный метаболический синдром. В среднем, при обследовании пациентов пожилого и старческого возраста выявляется от 4 до 8 ведущих заболеваний. Среди поражений головного мозга наиболее распространенными являются острые и хронические нарушения мозгового кровообращения. Со стороны сердечно-сосудистой системы на первый план выходят ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия и их осложнения — инфаркт миокарда и сердечная недостаточность. Хроническая болезнь почек также является одной из значимых патологий у людей пожилого и старческого возраста. Кроме этого, с возрастом отмечается увеличение числа пациентов с сахарным диабетом и его осложнениями — прежде всего диабетической нефропатией, ретинопатией и полинейропатией. Анемический синдром, встречающийся у значительного числа пациентов пожилого возраста, также является независимым фактором риска смерти больных пожилого и старческого возраста. Значительно ухудшает качество жизни пожилых пациентов наличие остеопороза. Таким образом, коморбидные состояния являются одной из актуальных и социально значимых проблем современной медицины.

При анализе ведущих коморбидных состояний можно увидеть интересную закономерность — факторы риска цереброваскулярных заболеваний одновременно являются и факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек. Традиционно факторы риска делятся на немодифицируемые и потенциально модифицируемые. К немодифицируемым факторам риска относятся возраст, пол, неблагоприятная наследственность. К потенциально модифицируемым факторам относятся артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет, метаболический синдром, микроальбуминурия, гипергомоцистеинемия и эндотелиальная дисфункция. При этом следует отметить, что факторы риска трех ведущих патологий вместе не рассматриваются.

Церебральная, кардиальная и ренальная системы в организме имеют тесные физиологические связи, и изменения в одной системе запускают каскад патофизиологических сдвигов в других системах организма. Так, например, ангиотензин II, основное действие которого связано с вазоконстрикцией, одновременно влияет на внутрисосудистое воспаление через систему ядерного фактора-каппа (NF- κ B), который, в свою очередь, стимулирует образование активных форм кислорода и повышает симпатический тонус [4, 5].

Реализация процессов прогрессирования цереброваскулярных, сердечно-сосудистых заболеваний и хронической болезни почек осуществляется по единому механизму активации нейроиммуноэндокринной системы. Происходит одновременная активация симпатической нервной системы, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой и ренин-ангиотензиновой систем.

При развитии церебральной ишемии развивается стресс-реализующая реакция. Кортиколиберин индуцирует симпатoadреналовую систему, увеличивает выработку ренина и ангиотензина-II. Это приводит к увеличению уровня катехоламинов и повышению секреции АКТГ и альдостерона. Повышение содержания ренина вызывает экспрессию генов раннего реагирования и, как следствие, развитие апоптоза. Альдостерон вызывает изменения в почках и прогрессирование протеинурии и оксидативного

стресса, тем самым приводя к прогрессированию ишемических процессов в головном мозге [6–9].

В последнее десятилетие большое развитие получил такой раздел медицины как кардионеврология. Современная кардионеврология представляет собой интегративное научно-практическое направление в медицине, основной целью которого является исследование сердца при различных формах сосудистых поражений головного мозга и исследование мозга при заболеваниях сердца, нарушениях гемодинамики, связанных с кардиохирургическими операциями. Сфера интересов кардионеврологии весьма широка и выходит далеко за пределы клинической неврологии. Она предполагает изучение кардиальных аспектов ишемического инсульта, влияние патологии сердца на течение постинсультного периода и прогрессирование хронической цереброваскулярной недостаточности. Кардионеврология открывает новые возможности в области предупреждения нарушений мозгового кровообращения. Изучение механизмов повреждения мозга при заболеваниях сердечно-сосудистой системы и разработка методов их компенсации дополняет традиционные представления о факторах риска, лежащие в основе современной системы профилактики инсульта [10, 11].

Известно, что ишемический инсульт, представляющий собой клинический синдром острого сосудистого поражения мозга, может являться исходом различных по своему характеру патологических состояний системы кровообращения: сосудов и сердца [2, 11–15]. Раннее выявление ведущего патогенетического механизма ишемии мозга имеет принципиальное значение для создания верной стратегии лечения больного.

Концепция гетерогенности ишемического инсульта, активная разработка которой началась на рубеже 90-х годов XX в., оказалась весьма плодотворной и привела к созданию клинических диагностических критериев основных подтипов ишемического инсульта, а также к определению частоты встречаемости этих подтипов [16].

Специалисты НИИ неврологии РАМН выделяют следующие подтипы ишемического инсульта (Суслина З. А. и др., 2001): 1) атеротромботический; 2) кардиоэмболический; 3) гемодинамический; 4) лакунарный; 5) инсульт по типу гемореологической микроокклюзии.

Своевременная диагностика атеросклеротических изменений крупных артерий головного мозга — одно из важнейших направлений кардионеврологии. Есть сведения, что у подавляющего большинства (89,5%) больных с цереброваскулярными заболеваниями причиной развития нарушений мозгового кровообращения являются атеросклеротические окклюзионные поражения ветвей дуги аорты [17]. По данным авторов, наибольший удельный вес составляют больные от 40 до 50 лет (53,98%), на долю пациентов от 51 до 60 лет приходится 46,02%. В 33,2% наблюдений диагностирована ИБС, что свидетельствует о системном характере атеросклеротического процесса. В возрастной группе 40–50 лет риск развития цереброваскулярной патологии в 6 раз выше, чем в группе 50–60 лет, что указывает на необходимость скрининга в более молодом возрасте, когда имеются преимущественно начальные проявления недостаточности мозгового кровообращения, и эффективность комплексного лечения может быть значительно выше. Отмечается также, что факторами риска развития окклюзионных заболеваний ветвей дуги аорты и сочетанных поражений других сосудистых бассейнов являются наследственные факторы — наличие сердечно-сосудистых заболеваний у ближайших родственников: ГБ (57,7%), ИБС (37,3%), инсульт (23,8%).

Регистры инсульта последних десятилетий продемонстрировали, что 22–39% нарушений мозгового кровообращения являются по своей природе кардиоэмболическими [18, 19]. По современным представлениям, основным критерием кардиоэмболического инсульта, наряду с характерными клиническими признаками, является наличие потенциального кардиального источника эмболии при отсутствии признаков стенозирующего поражения артерий головы [16]. Среди причин кардиогенной эмболии наиболее частыми являются неревматическая фибрилляция предсердий и постинфарктные изменения левого желудочка, которые обнаруживаются в качестве единственной причины инсульта у 16,3% больных [20]. Острый инфаркт миокарда — самая редкая причина кардиоэмболического инсульта: так, по данным Т. Моое et al. (1997) [21], ишемический инсульт имел место лишь у 0,04–1,9% пациентов с данной патологией. Столь значительное снижение частоты возникновения тромбоэмболических осложнений при остром инфаркте миокарда стало возможным благодаря широкому применению антикоагулянтной терапии у данной категории больных [22].

Также, в качестве первоначальной причины инсульта, наряду с кардиогенной эмболией, рассматриваются гемодинамические нарушения церебральной перфузии. Гемодинамический инсульт, по мнению различных авторов, составляет от 8 до 53% среди всех ишемических инсультов [23, 24]. В 1950 г. D. Denny-Brown описал церебральные гемодинамические кризы с очаговыми церебральными симптомами вследствие артериального стеноза или окклюзии на фоне периодического уменьшения кровотока в артериях виллизиева круга. Было отмечено, что при генерализованном снижении АД в первую очередь страдает коллатеральный кровоток. Указанная работа D. Denny-Brown (1950) положила начало формированию концепции нарушений церебральной перфузии вследствие ограничения кровотока в стенозированных мозговых сосудах на фоне транзиторного снижения АД [25, 26].

В работах С. F. Bladin и B. R. Chambers (1993) [26] проведен анализ патологии сердца при инфарктах в зонах смежного кровоснабжения головного мозга. С помощью холтеровского мониторирования более чем у половины пациентов идентифицированы серьезные гемодинамически значимые изменения, включая пароксизмальные тахикардии (фибрилляция предсердий, желудочковая и наджелудочковая тахикардия), брадикардии (синдром слабости синусового узла и атриовентрикулярная блокада 2-й степени) и ишемию миокарда.

А. В. Фонякин и др. (2006) [27] отмечают, что различные сердечные нарушения способны самостоятельно оказывать влияние на уровень АД, реализующееся через колебания минутного объема сердца. Это позволяет предположить возможную патогенетическую связь указанных нарушений с гемодинамическим вариантом инсульта. Кушаковским М. С., 1999 [28] было показано, что устойчивые эпизоды пароксизмальной фибрилляции предсердий нарушают внутрисердечную гемодинамику, приводя к снижению ударного индекса левого желудочка в среднем на 43%; церебральный кровоток при этом может уменьшаться на 23%.

В ряде работ последних лет выявлена взаимосвязь нарушений мозгового кровообращения и хронической болезни почек (ХБП). Концепция хронической болезни почек была предложена в 2002 г. Национальным почечным фондом США (National Kidney Foundation, 2002). Принятие данной концепции мировым сообществом способствовало усилению профилактической направленности исследований.

Хроническая болезнь почек определяется как «наличие повреждения почек или снижения уровня функции почек в течение трех месяцев и более, независимо от диагноза» [29]. Актуальность ведения нового понятия определяется в первую очередь тем, что очень велика распространенность ХБП и соответственно велики экономические потери. Согласно данным World Health Report 2000, заболевания почек и мочевых путей ежегодно приводят к смерти около 850 тыс. человек и являются причиной 15010167 случаев стойкой утраты трудоспособности. Они занимают 12-е место как причина смерти и 17-е как причина стойкой утраты трудоспособности. При этом есть основания полагать, что истинная распространенность и заболеваемость ХБП недооценена. В связи с данной стратегией немаловажным является тот факт, что не только паренхиматозные болезни почек приводят к хронической почечной недостаточности, но и другие распространенные болезни, в первую очередь патология сердечно-сосудистой системы [29]. Актуальность проблемы борьбы с заболеваниями сердечно-сосудистой системы у пациентов с ХБП определяется еще и тем, что, в сравнении с общей популяцией, эти болезни в значительной степени поражают и лиц молодого возраста.

Патогенетические связи хронической болезни почек и сердечно-сосудистых заболеваний так сильны, что их существование получило название кардиоренального синдрома (cardiorenal syndrome) [29–32]. Единство патофизиологических взаимоотношений почечной и сердечно-сосудистой патологий позволило А.В. Смирнову и др. в 2005 г. создать новую патогенетическую концепцию, названную авторами «кардиоренальный континуум». Новая концепция обращает внимание врачей на тот факт, что почка — не просто орган-мишень при сердечно-сосудистой патологии, как принято было считать ранее, а орган, активно включающийся в цепь патогенетических событий (атерогенез, ремоделирование и др.) [33].

В ходе прогрессирования ХБП и снижения СКФ в организме больного формируется ряд биохимических сдвигов, которые практически полностью совпадают с так называемыми неклассическими и нетрадиционными факторами риска сердечно-сосудистых заболеваний: микроальбуминурия, гипергомоцистеинемия, хронический окислительный стресс и др. Снижение СКФ и протеинурия являются независимыми факторами риска развития сердечно-сосудистых заболеваний [34, 35].

Исследование, проведенное в Дании, показало, что у пациентов в возрасте 50–75 лет риск сердечно-сосудистой летальности увеличивался на 26% на каждые 5 мл/мин. снижения СКФ, т.е. при снижении базальной СКФ на 20 мл/мин. смертность от сердечно-сосудистой патологии возрастала почти в 2 раза [36]. В исследовании ARIC (Atherosclerosis risk in Communities), включавшем лиц в возрасте 45–64 лет, наличие дисфункции почек ассоциировалось с увеличением распространенности цереброваскулярных заболеваний (с 4,4 до 10%), ИБС (с 4,4 до 11%), а также сахарного диабета (с 13 до 24%) [37]. Приведенные данные позволяют сделать вывод о том, что сам факт снижения функции почек является причиной ускоренного развития патологии сердечно-сосудистой системы.

Большое клиническое значение имеют данные, свидетельствующие о том, что исследование СКФ является более информативным в диагностике ХБП у больных с расстройствами мозгового кровообращения по сравнению с определением содержания креатинина в сыворотке крови [38]. При обследовании 273 пациентов, госпитализированных по поводу ишемического инсульта, у большинства из них (231) уровень сывороточного креатинина был в пределах нормы, но при этом у 46,8% больных этой груп-

пы диагностировано незначительное снижение СКФ, у 24,7% — умеренное и у 1,7% обследованных наблюдалась тяжелая степень дисфункции почек. Исследование показало, что у большого количества пациентов с инсультом при нормальном содержании сывороточного креатинина выявлена ХБП различной степени тяжести. В связи с этим целесообразнее применять исследование СКФ в качестве скрининг-метода для оценки функции почек у больных с цереброваскулярной патологией.

Таким образом, единые факторы риска и патогенетические механизмы развития и прогрессирования цереброваскулярной болезни, хронической болезни почек и заболеваний сердечно-сосудистой системы свидетельствуют о существовании тесных цереброкардиоренальных взаимодействий и позволяют выделить новое наднозологическое понятие — цереброкардиоренальный синдром. В настоящее время мы можем говорить о цереброваскулярной болезни как о патологическом состоянии, представляющем собой не отдельное заболевание, а исход общего сосудистого процесса, развивающегося в организме. Выявление механизмов формирования цереброкардиоренальных взаимодействий у больных с нарушениями мозгового кровообращения позволяет расширить перечень факторов риска цереброваскулярных заболеваний, и улучшить адекватную диагностику для проведения первичной и вторичной профилактики цереброваскулярных заболеваний. Только при комплексной оценке функционирования жизнеобеспечивающих систем организма, какими являются головной мозг, сердце и почки, возможно адекватно оценивать и корректировать системный гомеостаз пациента с цереброваскулярными заболеваниями и коморбидной патологией.

Литература

1. Гусев Е., Скворцова В. И., Стаховская Л. В. Эпидемиология инсульта в России // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003. № 8. С. 4–9.
2. Виленский Б. С., Яхно Н. Н. Современное состояние проблемы инсульта // Вестн. Рос. АМН. 2006. № 9–10. С. 18–24.
3. Смирнов А. В., Каюков И. Г., Добронравов В. А. Концепция факторов риска в нефрологии: вопросы профилактики и лечения хронической болезни почек // Нефрология. 2008. Т. 12, № 1. С. 7–13.
4. Pueyo M. E., Gonzalez W., Nicoletti A. et al. Angiotensin II stimulates endothelial vascular cell adhesion molecule-1 via nuclear factor-kappaB activation induced by intracellular oxidative stress // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000. Vol. 20, № 3. P. 645–651.
5. Ruiz-Ortega M., Lorenzo O., Egido J. Angiotensin III increases MCP-1 and activates NF-kappaB and AP-1 in cultured mesangial and mononuclear cells // *Kidney Int.* 2000. Vol. 57, № 6. P. 2285–2298.
6. Emsley H. C., Tyrrell P. J. Inflammation and infection in clinical stroke: Rev. // *J. Cereb. Blood Flow Metab.* 2002. Vol. 22, № 12. P. 1399–1419.
7. Brenner D., Labreuche J., Poirier O. et al. Renin-angiotensin-aldosterone system in brain infarction and vascular death // *Ann. Neurol.* 2005. Vol. 58, № 1. P. 131–138.
8. Brenner D., Labreuche J., Pico F. et al. The renin-angiotensin-aldosterone system in cerebral small vessel disease // *J. Neurol.* 2008. Vol. 255, № 7. P. 993–1000.
9. Atkinson J., Dupuis F., Chillon J. M. Systeme renine-angiotensine-aldosterone: vieux systeme mais piste strategique de regulation de la circulation cerebrale // *Ann. Pharm. Fr.* 2007. Vol. 65, № 3. P. 195–202.
10. Lüders S. Drug therapy for the secondary prevention of stroke in hypertensive patients: current issues and options // *Drugs.* 2007. Vol. 67, № 7. P. 955–963.
11. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Превентивная кардионеврология. СПб.: Фолант, 2008. 223 с.

12. Суслина З. А., Пирадов М. А., Варакин Ю. Я. и др. Инсульт: диагностика, лечение, профилактика: Рук-во для врачей. М.: Медпресс-Информ, 2008. 283 с.
13. Скворцова В. И. Ишемический инсульт: патогенез ишемии, терапевтические подходы // Неврол. журн. 2001. Т. 6, № 3. С. 4–9.
14. McCabe M. J. Cerebrovascular disease // Family medicine: principles and practice / ed. by R. Taylor et al. 4th ed. N. Y., 1994. P. 494–501.
15. Messing R. O. Nervous system disorders // Pathophysiology of disease : An introduction to clinical medicine / ed. by S. J. McPhee et al. Norwalk, 1995. P. 59–106.
16. Суслина З. А., Верещагин Н. В., Пирадов М. А. Подтипы ишемических нарушений мозгового кровообращения: диагностика и лечение // Consilium medicum. 2001. Т. 3, № 5. С. 218–221.
17. Глыбочко П. В., Востриков Я. Ш., Свистунов А. А. Гомеостаз и функции жизненно важных органов у больных мультифокальным атеросклерозом в процессе комплексного лечения. Саратов: Приволж. кн. изд-во, 2003. 542 с.
18. Petty G. W., Brown R. D., Whisnant J. P. et al. Ischemic stroke subtypes : A population-based study of functional outcome, survival, and recurrence // Stroke. 2000. Vol. 31, № 5. P. 1062–1068.
19. Urbinelli R., Bolard P., Lemesle M. et al. Stroke patterns in cardio-embolic infarction in a population-based study // Neurol. Res. 2001. Vol. 23, № 4. P. 309–314.
20. Фонякин А. В., Гераскина Л. А., Суслина З. А. Кардиальная патология при различных патогенетических подтипах ишемического инсульта // Клинич. медицина. 2002. Т. 80, № 1. С. 25–28
21. Moos T., Eriksson P., Stegmayr B. Ischemic stroke after acute myocardial infarction: A population-based study // Stroke. 1997. Vol. 28, № 4. P. 762–767.
22. Шевченко Ю. Л., Одинак М. М., Михайленко А. А., Кузнецов А. Н. Кардиоэмболический инсульт. СПб., 1998. 66 с.
23. Симоненко В. Б., Широков Е. А. Гемодинамический инсульт // Клинич. медицина. 1999. Т. 77, № 6. С. 4–9.
24. Kelley R. E., Kovacs A. G. Mechanism of in-hospital cerebral ischemia // Stroke. 1986. Vol. 17, № 3. P. 430–433.
25. Шмидт Е. В., Лунев Д. К., Верещагин Н. В. Сосудистые заболевания головного и спинного мозга. М.: Медицина. 1976. 283 с.
26. Bladin C. F., Chambers B. R. Frequency and pathogenesis of hemodynamic stroke // Stroke. 1994. Vol. 25, № 11. P. 2179–2182.
27. Фонякин А. В., Гераскина Л. А., Трунова Е. С. Нарушения сердечного ритма, ишемическая болезнь сердца и течение раннего постинсультного периода // Вестн. аритмологии. 2006. № 43. С. 43–47.
28. Кушаковский М. С. Фибрилляция предсердий (причины, механизмы, клинические формы, лечение и профилактика). СПб.: Фолиант, 1999. 175 с.
29. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г., Есаян А. М. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации // Нефрология. 2007. Т. 11, № 4. С. 7–17.
30. Арьев А. Л. Кардиоренальный континуум / Особенности течения и лечения заболеваний у жителей блокадного Ленинграда, лиц пожилого и старческого возраста. Вып. 4. СПб., 2008. С. 210–214.
31. Моисеев В. С., Кобалава Ж. Д. Кардиоренальный синдром: почечный фактор и повышение риска сердечно-сосудистых заболеваний // Клинич. фармакология и терапия. 2002. Т. 11, № 3. С. 16–18.
32. Bongartz L. G., Cramer M. J., Doevendans P. A. et al. The severe cardiorenal syndrome: 'Guyton revisited' // Eur. Heart J. 2005. Vol. 26, № 1. P. 11–17.
33. Смирнов А. В., Добронравов В. А., Каюков И. Г. Кардиоренальный континуум: патогенетические основы превентивной нефрологии // Нефрология. 2005. Т. 9, № 3. С. 7–15.
34. Sarnak M. J., Cornado B. E., Greene T. et al. Cardiovascular disease risk factors in chronic renal insufficiency // Clin. Nephrol. 2002. Vol. 57, № 5. P. 327–335.
35. Sarnak M. J., Levey A. S., Schoolwerth A. C. et al. Kidney disease as a risk factor for development

of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention // *Circulation*. 2003. Vol. 108, № 17. P. 2154–21669.

36. *Henry R. M., Kostense P. J., Bos G.* et al. Mild renal insufficiency is associated with increased cardiovascular mortality: The Hoorn Study // *Kidney Int*. 2002. Vol. 62, № 4. P. 1402–1407.

37. *Manjunath G., Tighiouart H., Coresh J.* et al. Level of kidney function as a risk factor for cardiovascular outcomes in the elderly // *Kidney Int*. 2003. Vol. 63, № 3. P. 1121–1129.

38. *Piñol-Ripoll G., de la Puerta I., Purroy F.* Serum creatinine is an inadequate screening test for renal failure in ischemic stroke patients // *Acta Neurol. Scand*. 2009. Vol. 120, № 1. P. 47–52.

Статья поступила в редакцию 15 апреля 2011 г.